

Hipertensión pulmonar en Enfermedad de Graves Basedow. Discusión de un caso y puesta al día

Pulmonary Hypertension in Graves-Basedow Disease. Discussion of one case and Update

Autores: Barimboim Enrique, Morón Graciela, Luna Melisa, Mangione Ramiro, De la Torre Bertha

Servicios de Neumonología y Clínica Médica del Hospital Central de Mendoza. Argentina

Resumen

Se presenta una paciente con Enfermedad de Graves Basedow que desarrolla signos clínicos de hipertiroidismo, trastornos de coagulación, hepáticos e hipertensión pulmonar que mejora con el tratamiento de la enfermedad. Se revisan los potenciales mecanismos fisiopatológicos implicados.

Palabras claves: Enfermedad de Graves; Hipertensión pulmonar; Tromboembolismo pulmonar

Abstract

Patient with Graves-Basedow disease who develops clinical signs of hyperthyroidism, coagulation and liver disorders, and pulmonary hypertension. The patient gets better with the treatment for this disease. Review of potential physiopathological mechanisms involved.

Key words: Graves disease; Pulmonary hypertension; Pulmonary thromboembolism

Introducción

En la última reunión de expertos realizada en Niza¹ se sugirió como recomendación retirar a las enfermedades tiroideas de la clasificación de hipertensión arterial pulmonar (HAP) y, por lo tanto, no considerar a las mismas como parte del grupo 5 (misceláneas)². Sin embargo, se reconoció durante la presentación, que hay razones fisiopatológicas que se podrían aplicar a esta relación, tales como autoinmunidad, disfunción de ventrículo izquierdo, alto o bajo gasto cardíaco y angio-proliferación, entre otros mecanismos potencialmente involucrados. Por lo tanto, se planteó en tono de pregunta, si estaríamos en presencia de un factor de riesgo, una comorbilidad frecuente o realmente sería una entidad patológica propia. Propusieron alcanzar siempre, la meta de normalización de la función tiroidea en este grupo de pacientes y la reevaluación posterior a la misma. Presentamos un caso asistido en nuestro hospital con una breve revisión de la literatura.

Caso clínico

Se trata de una paciente de género femenino de 36 años sin antecedentes patológicos previos conocidos, que consultó diarreas de 6 meses de evolución, asociada a pérdida de 5 kg de peso. Antecedentes médicos:

Neumonía e infección urinaria, 6 meses antes. La paciente se encontraba lúcida y orientada en tiempo y espacio. Sus signos vitales iniciales fueron: TA 110/70 mm Hg; FC 112/m; FR 20/m; SatO₂ 94%; T 36,2 °C. La glándula tiroidea se encontró aumentada de tamaño, con superficie irregular y levemente dolorosa. Piel fina y caliente con placas eritematosas, nodulares y dolorosas, en la cara anterior de la tibia. No presentó exoftalmos. Los tonos cardíacos fueron hiperfonéticos y se detectó un soplo holosistólico mitral con irradiación a axila y cuello. Tenía buena mecánica respiratoria, sin ruidos agregados. El abdomen era excavado, blando, depresible e indoloro, con aumento en los ruidos hidroaéreos. No se detectó hepato-esplenomegalia. La exploración neurológica demostró asinergia óculo-palpebral y un temblor fino distal. El examen osteomioarticular fue normal.

Exámenes complementarios

Analítica: Hto 24% Hb 7.3 g/dl; Leucocitos 3400/mm³ (N 58; L 30; M10; EO 1; BA 1); Glucemia, uremia y creatininemia, normales. VSG 50 mm; PCR 52 mg/l; Dímero D 208 ng/ml; TP 70%; Colesterol total 103 mg; Bilirrubina total 33.35 mg, directa 31.39 mg; Indirecta 1.96 mg; GOT 65 UI/l, GPT 39 UI/l. PxE: hipergamaglobulinemia (22.86 g/l).

TSH <0.005 uUI/l; T3 4.18 ng/l (vn 2); T4 22.96 ug/l (vn 14.1); T4 libre 3.59 ng/l (vn 1.70); TRAb (anti-receptor de TSH) 37 ug/l (vn 1.7); Anti TPO 385.4 (vn 35); CH50 91 UCH; C3 y C4 normales. ANA + patrón moteado y nucleolar. Ac Anti DNA -; Ac Anti músculo liso +; Ac Anti LKM -, Ac Anti mitocondriales -; ANCA -; IgA aumentada; Anti gliadina IgA +; IgG -; Anti transglutaminasa -

Serologías para HIV, hepatitis B y C negativas.

ECG: sinusal, 95/m. Trastorno de repolarización inespecífico.

Ecografía de tiroides: glándula aumentada de tamaño, heterogénea con marcado aumento de la vascularización. No se observaron nódulos.

Centellograma de tiroides: aumento difuso de la captación

Ecocardiograma doppler: dilatación biauricular. AD 26 cm²; AI 30 cm²; FE 75%. VD 44 mm; TAP-SE 19 mm. CIA tipo ostium secundum. VI de dimensiones y motilidad global normales. Movimiento paradójico del septum. Insuficiencia mitral y tricuspídea moderada. Presión sistólica pulmonar 62 mm Hg. VCI dilatada con disminución del colapso inspiratorio.

Ecocardiograma transesofágico: CIA con shunt izquierda a derecha. Qp/Qs 0.9

Ecografía de abdomen y ecodoppler de eje espleno-portal: normal.

VEDA: reflujo biliar. Gastropatía no erosiva

RMN de abdomen: leve aumento de tamaño hepático. Patrón arrosariado de vía biliar intrahepática por colangitis. Resto dentro de límites normales.

Estudio de coagulación: ausencia de Factor V Leiden; Fibrinógeno normal; Aumento del Factor Von Willebrand; Aumento del Factor VIII.

AngioTC de tórax: no se observaron imágenes compatibles con TEP.

Centellograma pulmonar: trastornos de perfusión periféricos compatibles con micro embolias o trombosis "in situ".

Cateterismo pulmonar derecho (al mes de tratamiento): PAP 35/14(23) mmHg; PCP 14 mmHg; PAD 9 mmHg; PFDVI 13 mmHg; GC 4.4 l/min; IC 2.9 l/min/m²; RVP 2 uW. Qp/Qs 1.04. Prueba de sobrecarga de volumen: PSP 49/15(31); PFDVI 18 mmHg Compatible con HTP poscapilar. No se detectaron lesiones en el angiograma. No se objetivó shunt. No se observó resalto oximétrico. Arterias coronarias normales.

Diagnóstico: Enfermedad de Graves Basedow (GB). HAP asociada a hipertiroidismo y trombosis pulmonar "in situ".

Tratamiento realizado: Carbonato de litio 300 mg cada 8 hrs; Propanolol 20 mg cada 8 hrs; Enoxaparina 0,6 cada 12 hrs; Radio-iodo 12 milicurios.

Evolución: Seguimiento ambulatorio. Refirió mejoría en su estado general, desaparición de sus síntomas y se constató normalización de las alteraciones bioquímicas mencionadas previamente y normalización de la presión pulmonar por ecocardiograma. No se pudo medir nuevamente el Anti TRAb.

Discusión

Se trata de una paciente joven con síntomas y signos clínicos de hipertiroidismo por Graves Basedow. En la evaluación ecocardiográfica, se detectó hipertensión pulmonar con sutiles signos de insuficiencia cardíaca. Se pensó en el hipertiroidismo, las alteraciones cardiovasculares del GB, una CIA por ostium secundum, la injuria hepática y en un TEP de vasos pequeños o trombosis pulmonar “in situ” como mecanismos para explicar la HAP

La enfermedad de GB³ representa el 60% al 80% de las causas de hipertiroidismo. Su incidencia anual se estima en 20 a 50 casos por 100000 habitantes. Aparece entre los 20 a 50 años y predomina en mujeres. Es una enfermedad autoinmune en la cual el receptor de TSH (TSHR) actúa como autoantígeno. Su estimulación por anticuerpos TRAb causan secreción excesiva de hormona tiroidea y síntomas de hipertiroidismo, estimulando a su vez el aumento de tamaño de la glándula tiroidea y su vascularización. La activación de los mecanismos de respuesta celular contra el mismo antígeno causa las manifestaciones tales como la orbitopatía, la dermatopatía y las acropaquias.

La presentación clínica dependerá de la severidad de la tirotoxicosis, duración de la enfermedad, susceptibilidad individual y edad del paciente. La manifestación cardiovascular más común es la taquicardia sinusal. El aumento del gasto cardíaco se traduce en signos clínicos. Pueden aparecer arritmias como la taquicardia supraventricular y la fibrilación auricular. La HAP es la complicación cardíaca más común. La prevalencia por ecocardiografía es del 36% al 65%. La mayoría son casos leves o sus síntomas se confunden.

En la publicación original del registro REVEAL (EE.UU)⁴ el 21.6% de los pacientes confirmados con HAP de todos los grupos, tenían enfermedades de tiroides asociadas. El aumento o la disminución de las hormonas tiroideas tendrían implicancias pronosticas⁵ en pacientes con HAP, HAP idiopática y post TEP. Incluso la falta de tratamiento con terapia de reemplazo hormonal sería un factor independiente de riesgo de muerte. Un análisis del registro Alemán sobre 1756 pacientes, determinó que el hipo o hipertiroidismo no tratado y medido por los niveles de TSH, fue predictor de mortalidad⁵. Las alteraciones fisiopatológicas descritas⁶ a nivel cardiovascular son variables (**Tabla 1**).

TABLA 1

Efecto directo sobre el miocardio. Efecto inotrópico y cronotrópico (+)
Interacción con el sistema nervioso autónomo. Aumento del tono adrenérgico por alteración de la cascada bioquímica de producción de catecolaminas
Aumento del volumen sistólico, disminución de la resistencia vascular sistémica. Disminución de la presión diastólica, disminución de la poscarga y aumento del gasto cardíaco
Acciones sobre el lecho vascular y el endotelio

El 6% de pacientes pueden desarrollar signos de insuficiencia cardíaca, pero solo el 1% llegará a desarrollar una cardiopatía dilatada. Los enfermos que desarrollan HAP, pueden debutar con insuficiencia cardíaca derecha o ser asintomáticos. El 80% de los pacientes normalizan la presión pulmonar luego de lograr el estado eutiroideo. El tiempo que demora en suceder esto es variable. Se ha reportado entre 1 a 14 meses después de haber comenzado el tratamiento.

Hasta qué punto, la HAP se debe a los cambios hemodinámicos producidos por las alteraciones en la función del ventrículo izquierdo, o al estado hiperdinámico o al remodelado de los vasos pulmonares, es una pregunta difícil de responder.

Varias teorías tratan de explicar estas relaciones. En el siguiente cuadro se resumen algunos de los potenciales mecanismos postulados⁷.

TABLA 2

Remodelado endotelial mediado por autoanticuerpos
Daño mecánico vascular generado por el alto gasto cardíaco. "Shear stress" de la pared vascular
Alteraciones en el metabolismo del óxido nítrico y prostaglandinas vasodilatadoras
Estimulación directa por aumento de las hormonas tiroideas del factor de crecimiento de fibroblastos
Disfunción endotelial por alteración en la regulación del Ca^{++} intracelular y proliferación de células endoteliales
Vasoconstricción del lecho vascular pulmonar por mediadores tales como las endotelinas y tromboxanos

Un probable mecanismo causal sería de tipo autoinmune. Se ha encontrado relación lineal entre los anticuerpos estimulantes del receptor de hormona tiroidea (TRAb) y la presión pulmonar⁵ lo que induciría en forma indirecta un daño inmunomediado en la pared vascular. La activación de linfocitos T en la pared vascular como mecanismo inflamatorio llevaría a la activación de citoquinas, que funcionarían como señales para que los linfocitos B estimulados, produzcan autoanticuerpos que juegan en un proceso de daño-reparación y remodelado vascular. Otra hipótesis, posiblemente complementaria, se refiere al estrés hemodinámico producido por el hipertiroidismo que incrementa el "shear stress" de los vasos pulmonares llevando a disfunción endotelial. Las hormonas tiroideas podrían estimular el músculo liso vascular, su proliferación y alteración de la funcionalidad endotelial. El tejido tiroideo, tiene receptores de alta y baja afinidad para prostaciclina. Potencialmente, podría inducir proliferación en el músculo liso arterial (angiogénesis)⁶. Nuestra paciente presentó por ecocardiograma, HAP moderada con signos incipientes de fallo cardíaco (dilatación de VCI con disminución del colapso inspiratorio). Se descartó que la CIA fuese significativa por ecodoppler transesofágico y luego por cateterismo. El descenso de la HAP con el tratamiento del GB confirma este supuesto. El mismo, que se realizó luego de un mes de tratamiento, confirmó un leve aumento de la presión pulmonar (PAPm 23 mmHg), resistencia vascular pulmonar normal con presión de enclavamiento de 14 mmHg., por lo que se midió la presión de fin de diástole del VI y se realizó una prueba de sobrecarga hídrica. Ambas fueron compatibles con disfunción diastólica de VI. Es decir que confirmamos una HAP de mecanismo poscapilar.

Si bien las alteraciones del laboratorio hepático podrían ser secundarias a tirotoxicosis, no son esperables valores tan elevados de transaminasas, lo que llevó a considerar otro mecanismo fisiopatológico más allá del hipermetabolismo, como responsable de la afección hepática⁸. Surge así la sospecha de un daño autoinmune compartido. El hígado y la glándula tiroidea pueden ser órganos de choque de la actividad inmunológica. La afectación hepática no fue considerada en nuestra paciente como causa de la HAP. La misma ha sido asociada a las distintas patologías hepáticas: cirrosis (más común), atresia biliar, obstrucción de vena porta extrahepática, fibrosis portal no cirrótica, hipertensión portal no cirrótica, Lupus Eritematoso Sistémico. En su génesis también juegan un papel los mediadores endoteliales que, en este caso, producen vasoconstricción. Esta paciente no presentó hipertensión portal ni aumento en la resistencia vascular pulmonar en el cateterismo realizado. Consideramos como muy posible, la hiperbilirrubinemia en contexto de tirotoxicosis, ya que el panel inmunológico de la paciente no fue concluyente para hepatitis autoinmune, dejando dudas la presencia de una alteración estructural de la vía biliar, del tipo de la colangitis biliar primaria.

Se ha comunicado⁹⁻¹¹ que el hipertiroidismo se asocia a un estado de hipercoagulación que favorecería la formación de trombos y por la tanto incrementaría el riesgo de enfermedad tromboembólica. Junto al aumento en los niveles de T4 libre, se ha demostrado un incremento en los niveles de factor Von Willibrand, inhibidor-1 del activador de plasminógeno tisular y de antitrombina III y disminución en los niveles del activador de plasminógeno tisular, acortamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada, incremento en el recambio de factores de coagulación II, VII, IX y X, e incremento en los niveles de homocisteína y fibrinógeno en plasma. La actividad del factor VIII se encuentra muy elevada, lo cual tendría correlación directa con el aumento de las catecolaminas circulantes. Un estudio de base

poblacional pudo demostrar que los pacientes con hipertiroidismo tienen 2.31 veces más riesgo en un período de 5 años de presentar enfermedad tromboembólica. La Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis, lo considera un factor de riesgo transitorio que incrementa la posibilidad de tromboembolismo entre 3 a 10 veces. Nuestra paciente tuvo cambios confirmados en sus factores de coagulación y se pudo demostrar por centellograma de pulmón la presencia de trombos subsegmentarios, situación que agravó la HAP y que mejoró al normalizar la función tiroidea y prevenir la recurrencia del cuadro con la anticoagulación.

Conclusiones

Las enfermedades de tiroides son muy comunes en la población general. Hasta que se puedan definir mecanismos propios, los expertos mundiales en HAP reunidos en Niza, en la última revisión de 2018, han recomendado considerar estas entidades como comórbidas o factores agravantes que no se deben incluir dentro de la clasificación internacional de HAP.

Presentamos y discutimos una paciente joven, con hipertensión pulmonar, que podría ser atribuida al efecto de las hormonas tiroideas aumentadas por la enfermedad de Graves, un tromboembolismo de pulmón de vasos pequeños confirmado por centellograma pulmonar, sumado a una disfunción diastólica cardíaca como lo destacó el cateterismo derecho realizado.

Sugerimos prestar especial atención a la asociación de los trastornos tiroideos con afecciones hepáticas, de la vía biliar y alteraciones laboratoriales inespecíficas que obedecen a múltiples mecanismos fisiopatológicos.

Consideramos que la evolución de la hipertensión pulmonar en esta paciente con mejoría luego de normalizar la función tiroidea, apoyaría la postura de que se trata de un factor de riesgo y una comorbilidad tratable más que una entidad nosológica propia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Bibliografía

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913.
2. Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckman MG, Crook JE, Burger CD. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest* 2007;132(3):793-7.
3. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2016; 375: 1552-65.
4. Badesch D, Raskob G, Elliott CG, Krichman A, et al. Pulmonary arterial hypertension. Baseline Characteristics From the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137(2): 376-87.
5. Richter M, Sommer N, Schermuly R, Grimminger B, Seeger W, Tello K, Ghofrani H, Gall H. The prognostic impact of thyroid function in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1427-34.
6. Sugiura T, Yamanaka S, Takeuchi H, Morimoto N, Kamioka M, Matsumura Y. Autoimmunity and pulmonary hypertension in patients with Graves' disease. *Heart Vessel* 2015;30:642-46
7. Scicchitano P, Dentamaro I, Tunzi F, Ricci G, Carbonara S, Devito F, Zito A, Ciampolillo A, Ciccone M. Pulmonary hypertension in thyroid disease. *Endocrine* 2016; 54: 578-87
8. Parodi R y col. Asociación entre hipertiroidismo y patología hepática. *GlándTirParatir* 2008; 17: 28-33.
9. Stuijver DJ, van Zaane B, Romualdi E, Brandjes DP, Gerdes VE, Squizzato A. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis. *ThrombHaemost* 2012; 108: 1077-88.
10. Elbers LPB, Fliers E, Cannegieter SC. The influence of thyroid function on the coagulation system and its clinical consequences. *J ThrombHaemost* 2018; 16: 1-12.
11. Lin HC, Yang LY, Kang JH. Increased risk of pulmonary embolism among patients with hyperthyroidism: A five-year follow-up study. *J ThrombHaemost* 2010; 8: 2176-81.